

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ceftazidima Labesfal, 500 mg/1.5 ml, pó e solvente para solução injetável
Ceftazidima Labesfal, 1000 mg/3 ml, pó e solvente para solução injetável
Ceftazidima Labesfal, 2000 mg, pó para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg, 1000mg ou 2000mg de ceftazidima (sob a forma de Ceftazidima penta-hidratada).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Este medicamento contém 1,1 mmol (26,3 mg) de sódio por cada 500 mg de Ceftazidima.

Este medicamento contém 2,3 mmol (52,6 mg) de sódio por cada 1000 mg de Ceftazidima.

Este medicamento contém 4,6 mmol (105,1 mg) por cada 2000 mg de Ceftazidima.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.
Pó para solução para perfusão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ceftazidima Labesfal está indicada no tratamento das infeções listadas abaixo, em adultos e crianças incluindo recém-nascidos (desde o nascimento).

- Pneumonia nosocomial
- Infeções bronco-pulmonares na fibrose cística
- Meningite bacteriana
- Otite média crónica supurativa
- Otite externa maligna
- Infeções complicadas do trato urinário
- Infeções complicadas da pele e tecidos moles
- Infeções complicadas intra-abdominais
- Infeções dos ossos e articulações
- Peritonite associada a diálise em doentes em diálise peritoneal ambulatória contínua (DPAC).

O tratamento de doentes com bacteriémia que ocorra em associação com, ou que se suspeite estar associada a alguma das infeções listadas acima.

A ceftazidima pode ser usada na gestão da febre em doentes neutropénicos, que se suspeite estar associada a uma infeção bacteriana.

A ceftazidima pode ser usada na profilaxia peri-operativa das infeções do trato urinário em doentes sujeitos a ressecção transuretral da próstata (RTUP).

A escolha da ceftazidima deve ter em consideração o seu espetro antibacteriano, que é geralmente restrito a bactérias aeróbias Gram negativas (ver secções 4.4 e 5.1).

A ceftazidima deve ser administrada concomitantemente com outros agentes antibacterianos sempre que o possível leque de bactérias responsáveis pela infeção não fique dentro do seu espetro de atividade.

Devem ser tidas em consideração as normas orientadoras sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tabela 1: Adultos e Crianças com >40 kg

Administração Intermitente	
Infeção	Dose a ser administrada
Infeções bronco-pulmonares na fibrose cística	100 a 150 mg/kg/dia a cada 8 horas, até um máximo de 9 g por dia ¹
Neutropenia febril	2 g a cada 8h
Pneumonia nosocomial	
Meningite bacteriana	
Bacteriemia*	
Infeções dos ossos e articulações	1-2 g a cada 8 h
Infeções complicadas da pele e tecidos moles	
Infeções complicadas intra-abdominais	
Peritonite associada a diálise em doentes com DPAC	
Infeções complicadas do trato urinário	1-2 g a cada 8h ou 12h
Profilaxia peri-operativa para a ressecção transuretral da próstata (RTUP)	1 g aquando da indução da anestesia, e uma segunda dose aquando da remoção do cateter
Otite média crónica supurativa	1 g a 2 g a cada 8h
Otite externa maligna	
Perfusão contínua	
Infeção	Dose a ser administrada
Neutropenia febril	Dose inicial de 2 g seguida de perfusão contínua de 4 a 6 g a cada 24 h1
Pneumonia nosocomial	
Infeções bronco-pulmonares	

na fibrose cística	
Meningite bacteriana	
Bacteriemia*	
infecções dos ossos e articulações	
Infeções complicadas da pele e tecidos moles	
Infeções complicadas intra-abdominais	
Peritonite associada a diálise em doentes com DPAC	
1 Em adultos com função renal normal foram usados 9g/dia sem efeitos adversos. * Quando associada, ou com suspeita de associação, a qualquer uma das infeções listadas na secção 4.1	

Tabela 2: Crianças com <40 kg

lactentes e crianças pequenas > 2 meses e crianças < 40 kg	Infeção	Dose habitual
Administração Intermitente		
	Infeções complicadas do trato urinário	100-150 mg/kg/dia divididas por três doses, até um máximo de 6 g/dia
	Otite média crónica supurativa	
	Otite externa maligna	
	Crianças neutropénicas	150 mg/kg/dia divididas por três doses, até um máximo de 6g/dia
	Infeções bronco-pulmonares na fibrose cística	
	Meningite bacteriana	
	Bacteriémia*	
	Infeções dos ossos e articulações	100-150 mg/kg/dia divididas por três doses, até um máximo de 6 g/dia
	Infeções complicadas da pele e tecidos moles	
	Infeções complicadas intra-abdominais	
Peritonite associada a diálise em doentes com DPAC		
Perfusão contínua		
	Neutropenia febril	Dose inicial de 60-100 mg/kg seguida de perfusão contínua de 100-200mg/kg/dia, até um máximo de 6 g/dia
	Pneumonia nosocomial	
	Infeções bronco-pulmonares na fibrose cística	
	Meningite bacteriana	
	Bacteriémia*	

	Infeções dos ossos e articulações	
	Infeções complicadas da pele e tecidos moles	
	Infeções complicadas intra-abdominais	
	Peritonite associada a diálise em doentes com DPAC	
Recém-nascidos e crianças pequenas ≤ 2 meses	Infeção	Dose habitual
Administração Intermitente		
	Maioria das infeções	25-60 mg/kg/dia divididas por duas doses 1
<p>1 Em recém-nascidos e crianças pequenas com ≤ 2 meses, a semivida sérica da ceftazidima pode ser três a quatro vezes maior que nos adultos.</p> <p>* Quando associada, ou com suspeita de associação, a qualquer uma das infeções listadas na secção 4.1</p>		

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ceftazidima Labesfal administrado em perfusão contínua a recém-nascidos e crianças pequenas ≤ 2 meses, não foram estabelecidas.

Idosos

Dada a redução da depuração da ceftazidima relacionada com a idade em doentes idosos, a dose diária não deve normalmente exceder 3 g nos doentes com mais de 80 anos de idade.

Afeção hepática

Os dados disponíveis não indicam a necessidade de ajuste de dose em doentes com afeção hepática ligeira ou moderada. Não existem dados de estudos em doentes com afeção hepática grave (ver também secção 5.2). Recomenda-se uma monitorização clínica apertada da segurança e eficácia.

Compromisso renal

A ceftazidima é excretada de forma inalterada pelos rins. Por conseguinte, em doentes com a função renal comprometida é recomendável uma redução na dose de ceftazidima (ver também secção 4.4).

Deve ser administrada uma dose inicial de 1 g de ceftazidima. As doses de manutenção devem ser baseadas na depuração da creatinina:

Tabela 3: Doses de manutenção de Ceftazidima Labesfal recomendadas no compromisso renal- perfusão intermitente

Depuração da creatinina (ml/min)	Creatinina aproximada $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Sérica	Dose de ceftazidima recomendada (g)	Intervalo de administração (horas)
50-31	150-200 (1.7-2.3)		1	12
30-16	200-350		1	24

	(2.3-4.0)		
15-6	350-500 (4.0-5.6)	0,5	24
< 5	>500 (>5.6)	0,5	48

Nos doentes com infeções muito graves, pode aumentar-se a dose em 50% ou a frequência de administração, de forma adequada.

Nas crianças a depuração da creatinina deve estar de acordo com a área da superfície corporal ou a massa corporal magra.

Crianças com < 40 kg

Depuração da creatinina (ml/min)**	Creatinina sérica* aproximada $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Dose individual de ceftazidima recomendada mg/kg de peso corporal	Intervalo de administração (horas)
50-31	150-200 (1.7-2.3)	25	12
30-16	200-350 (2.3-4.0)	25	24
15-6	350-500 (4.0-5.6)	12.5	24
<5	>500 (>5.6)	12.5	48

* Os valores de creatinina sérica são valores de referência que podem não indicar exatamente o mesmo grau de insuficiência para todos os doentes com a função renal comprometida.
** Estimada com base na área da superfície corporal ou medida

Recomenda-se uma monitorização clínica apertada da segurança e eficácia.

Tabela 4: Doses de manutenção de Ceftazidima Labesfal recomendadas no compromisso renal – perfusão contínua

Adultos e crianças \geq 40 kg

Depuração da creatinina (ml/min)	Creatinina sérica aproximada $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Frequência de administração (horas)
50-31	150-200 (1.7-2.3)	Dose inicial de 2 g seguida de 1 g a 3 g /24 horas
30-16	200-350 (2.3-4.0)	Dose inicial de 2 g seguida de 1 g/24 horas
\leq 15	>350 (>4.0)	Não avaliado

Aconselha-se precaução na seleção de dose. Recomenda-se uma monitorização clínica apertada da segurança e eficácia.

Crianças < 40 kg

A segurança e eficácia de ceftazidima administrado em perfusão contínua a crianças < 40 kg com a função renal comprometida, não foram estabelecidas. Recomenda-se uma monitorização clínica apertada da segurança e eficácia.

Se a perfusão contínua for utilizada em crianças com compromisso renal, a depuração da creatinina deve ser ajustada à superfície corporal ou massa corporal magra.

Hemodiálise

A semivida sérica da ceftazidima durante a hemodiálise varia de 3 a 5 horas. Após cada sessão de hemodiálise, a dose de manutenção recomendada de ceftazidima deve ser repetida, conforme tabela abaixo.

Diálise peritoneal

Ceftazidima pode ser administrada em diálise peritoneal e diálise peritoneal ambulatoria contínua (DPAC).

Além de poder ser utilizada por via intravenosa, a ceftazidima pode ser incorporada no fluído de diálise (habitualmente 125 a 250 mg para 2l de fluído de diálise).

Para doentes com insuficiência renal a fazer hemodiálise arteriovenosa contínua ou hemofiltração de fluxo elevado nas unidades de cuidados intensivos: 1 g por dia, em dose única ou em doses divididas. Para hemofiltração de baixo fluxo deve ser seguida a dosagem recomendada para o compromisso renal.

Para doentes em hemofiltração veno-venosa e hemodiálise veno-venosa, seguir a dosagem recomendada nas tabelas seguintes:

Tabela 5: Orientações quanto à dose recomendada de ceftazidima na hemofiltração veno-venosa contínua

Função renal residual (depuração da creatinina ml/min)	Dose de manutenção (mg) para uma taxa de ultrafiltração (ml/min) de 1:			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750
1 Dose de manutenção a ser administrada de 12 em 12h.				

Tabela 6: Orientações quanto à dose recomendada de ceftazidima na hemodiálise veno-venosa contínua

Função renal residual (depuração de creatinina mL/min)	Dose de manutenção (mg) para uma taxa de influxo de dialisado de 1					
	1,0 litro/hora			2,0 litros/hora		
	Taxa de ultrafiltração (litro/h)			Taxa de ultrafiltração (litro/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

1 Dose de manutenção a ser administrada de 12 em 12h.

Modo de administração

Ceftazidima Labesfal 500 mg e Ceftazidima 1000 mg, pó para solução injetável deve ser administrada por via intravenosa durante alguns minutos ou por injeção intramuscular profunda num músculo grande. Os locais recomendados para a injeção intramuscular são o quadrante superior externo do grande glúteo ou na parte lateral da coxa. A via intramuscular deve ser reservada a situações clínicas excepcionais e ser submetida a uma avaliação do benefício-risco.

A administração intramuscular não é recomendada para doses superiores a 1 g.

A Ceftazidima Labesfal 2 g pó para solução para perfusão deve ser administrada por via intravenosa por perfusão durante 20-30 minutos. Esta forma farmacêutica não é adequada a crianças.

A dose depende da gravidade, suscetibilidade, local e tipo de infeção e da idade e função renal do doente.

Ver secções 6.2 e 6.6 para informação acerca das incompatibilidades e para a preparação de soluções para administração intravenosa ou intramuscular.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outra cefalosporina, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Historial de hipersensibilidade grave (por ex. reação anafilática) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (penicilinas, monobactâmicos e carbapenemos).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Como com todos os agentes antibacterianos beta-lactâmicos, foram notificadas reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais. No caso de reações de hipersensibilidade graves, o tratamento com ceftazidima deve ser imediatamente suspenso e iniciadas medidas de emergência adequadas.

Antes de se iniciar a terapêutica com a ceftazidima, deve ser estabelecido se o doente tem história de reações de hipersensibilidade à ceftazidima, a outras cefalosporinas, ou a qualquer outro agente beta-lactâmico. Recomenda-se precaução especial na administração de ceftazidima a doentes com história de reação de hipersensibilidade não grave a outros agentes beta-lactâmicos.

A ceftazidima tem um espectro limitado de atividade antibacteriana. Não é adequada para utilização como agente único no tratamento de alguns tipos de infeções exceto se o agente patogénico estiver já documentado e seja conhecida a sua suscetibilidade, ou que exista uma suspeição de elevado grau que a ceftazidima seja adequada para tratar o(s) agente(s) patogénico(s) mais provável(eis). Isto aplica-se particularmente ao considerar o tratamento de doentes com bacteriémia e ao tratar meningite bacteriana, infeções da pele e dos tecidos moles e infeções do osso e das articulações. Adicionalmente, a ceftazidima é suscetível à hidrólise por várias das lactamases de espectro estendido (ESBLs). Consequentemente, informação acerca da prevalência de organismos produtores de ESBLs deve ser tida em consideração ao selecionar a ceftazidima para um tratamento.

Têm sido notificados casos de colite associada a agentes antibacterianos e de colite pseudomembranosa com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo a ceftazidima, e que podem variar na sua gravidade de ligeiros a capazes de colocar a vida em risco. Assim, é importante que se considere este diagnóstico em doentes que apresentam diarreia durante ou subsequentemente à administração de ceftazidima (ver secção 4.8). Deve ser considerada a interrupção da terapêutica com ceftazidima e a administração de tratamento específico para *Clostridium difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibam os movimentos peristálticos.

O tratamento simultâneo com doses elevadas de cefalosporinas e com fármacos nefrotóxicos, como antibióticos aminoglicosídeos ou diuréticos potentes (por ex. furosemda), pode causar efeitos adversos na função renal.

A ceftazidima é eliminada por via renal, por conseguinte a dose deve ser reduzida de acordo com o grau de compromisso renal. Doentes com compromisso renal devem ser alvo de uma monitorização clínica apertada da segurança e eficácia. Têm sido ocasionalmente notificadas sequelas neurológicas quando a dose não é adequadamente reduzida em doentes com compromisso renal (ver secções 4.2 e 4.8).

O uso prolongado pode dar origem ao crescimento exacerbado de microrganismos não sensíveis (por ex.: Enterococci, fungos) que podem exigir a suspensão do tratamento ou a adoção de outras medidas adequadas. É essencial a observação repetida da situação do doente.

A ceftazidima não interfere com os testes enzimáticos para a determinação da glucose na urina (glicosúria) mas pode ser observada uma ligeira interferência (falsos positivos) com os métodos por redução do cobre (Benedict's, Fehling's, Clinitest).

A ceftazidima não interfere no doseamento da creatinina pelo picrato alcalino.

O desenvolvimento de um resultado positivo no teste de Coomb's associado ao uso de ceftazidima em cerca de 5% dos doentes pode interferir com o exame de compatibilidade do sangue.

Ceftazidima Labesfal 500 mg/1,5 ml

Este medicamento contém 26,3 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 1,3 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Ceftazidima Labesfal 1000 mg/3 ml

Este medicamento contém 52,6 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 2,6 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Ceftazidima Labesfal 2000 mg

Este medicamento contém 105,1 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 5,3 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Apenas foram realizados estudos de interação com probenecida e furosemida.

O uso concomitante de doses elevadas com fármacos nefrotóxicos pode afetar adversamente a função renal (ver secção 4.4).

O cloranfenicol é antagonista, *in vitro*, da ceftazidima e de outras cefalosporinas. Desconhece-se o significado clínico deste facto, mas se for proposta a administração simultânea de ceftazidima e cloranfenicol, deve ser considerada a possibilidade de antagonismo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem dados limitados sobre o uso de ceftazidima em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Ceftazidima Labesfal só deve ser prescrita a mulheres grávidas se se considerar que o benefício é superior ao risco.

Amamentação

A ceftazidima é excretada no leite materno em baixas concentrações mas, nas doses terapêuticas, não se antecipam efeitos na criança a ser amamentada. A ceftazidima pode ser utilizada durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, podem ocorrer efeitos indesejáveis (por ex. tonturas), que podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais comuns são eosinofilia, trombocitose, flebite ou tromboflebite com a administração intravenosa, diarreia, aumentos transitórios das enzimas hepáticas, erupção cutânea maculopapilar ou urticante, dor e/ou inflamação após injeção intramuscular e teste de Coomb's positivo.

A frequência dos efeitos indesejáveis frequentes e pouco frequentes foi determinada pela informação proveniente de ensaios clínicos patrocinados e não patrocinados. A frequência dos efeitos indesejáveis das restantes categorias foi principalmente determinada pelos relatos de pós-comercialização e referem uma taxa de notificação mais do que uma verdadeira frequência. Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. A seguinte convenção tem sido utilizada na classificação de frequência dos efeitos indesejáveis:

Frequência estimada:

Muito frequentes: ($\geq 1/10$)

Frequentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Pouco frequentes: ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raros: ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Muito raros: ($< 1/10000$)

Desconhecida: (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Classificação por sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Muito raros	Frequência desconhecida
Infeções e infestações		Candidíases (incluindo vaginite e estomatite)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Eosinofilia, trombocitose	Leucopenia, neutropenia trombocitopenia		Agranulocitose Anemia hemolítica Linfocitose
Doenças do sistema imunitário				Anafilaxia (incluindo broncospasmo e/ou hipotensão) (ver secção 4.4)
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias, tonturas		Sequelas neurológicas ¹ , Parestesias

Vasculopatias	Flebite ou tromboflebite com administração intravenosa.			
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Diarreia e colite associadas a agentes antibacterianos ² (ver secção 4.4) Náusea Vómitos Dor abdominal		Mau sabor na boca
Afecções hepatobiliares	Elevações transitórias de uma ou mais enzimas hepáticas ³			Icterícia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Erupção urticante ou maculopapular	Prurido		Necrólise epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema 5 Síndrome de DRESS
Doenças renais e urinárias		Elevações transitórias da urémia, azoto urémico e/ou creatinina sérica	Nefrite intersticial Insuficiência renal aguda	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor e/ou inflamação após injeção intramuscular.	Febre		
Exames complementares de diagnóstico	Teste de Coombs positivo ⁴			

1 Têm sido notificadas sequelas neurológicas incluindo tremores, mioclonia, convulsões, encefalopatia, e coma em doentes com compromisso renal nos doentes em que a dose de ceftazidima não foi apropriadamente reduzida.

2 Diarreia e colite podem estar associadas a Clostridium difficile e podem apresentar-se como colite pseudomembranosa.

3 ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, fosfatase alcalina.

4 Um teste positivo de Coombs desenvolve-se em cerca de 5% dos doentes e

pode interferir com os testes de tipagem sanguínea.

5 Raramente, tem havido relatos de síndrome de DRESS (erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos) associado à ceftazidima.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode provocar sequelas neurológicas, incluindo encefalopatia, convulsões e coma.

Podem ocorrer sintomas de sobredosagem se a dose não for apropriadamente reduzida em doentes com compromisso renal (ver secções 4.2 e 4.4).

Os níveis séricos da ceftazidima podem ser reduzidos por hemodiálise ou diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.2.3 – Medicamentos Anti-infecciosos. Antibacterianos. Cefalosporinas. Cefalosporinas de 3^a geração
Código ATC: J01DD02

Mecanismo de ação

A ceftazidima inibe a síntese da parede celular bacteriana, ao ligar-se às proteínas de ligação à penicilina (PBPs). Isto resulta na interrupção da biossíntese da parede celular (peptidoglicanos), o que leva à lise celular e morte bacteriana.

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica

Para as cefalosporinas, o mais importante índice farmacocinético-farmacodinâmico correlacionado com a eficácia in vivo foi demonstrado ser a percentagem do intervalo de dose que permite manter uma concentração livre acima da concentração inibitória mínima (CIM) da ceftazidima para as espécies alvo individuais (isto é, %T>CIM).

Mecanismo de Resistência

A resistência das bactérias à ceftazidima pode dever-se a um ou mais dos seguintes mecanismos:

- hidrólise por beta-lactamases. A ceftazidima pode ser eficazmente hidrolisada por beta-lactamases de largo espectro (ESBLs), incluindo a família SHV de ESBLs, e por enzimas AMPC que podem ser induzidas ou não-suprimidas de forma estável em certas espécies de bactérias aeróbias Gram-negativas
- afinidade reduzida das PBP para a ceftazidima
- impermeabilidade da membrana externa, o que restringe o acesso da ceftazidima às proteínas de ligação à penicilina em organismos Gram-negativos
- bombas de efluxo bacterianas.

Concentrações inibitórias

Os valores das concentrações inibitórias mínimas (CIM) estabelecidos pelo Comité Europeu para o Teste à Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) são os seguintes:

Organismo	Valores das concentrações inibitórias mínimas (mg/L)		
	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤1	2-4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤81	-	>8
Não específico por espécie CIM2	≤4	8	> 8

S=suscetível, I=intermediário, R=resistente.

1 Os valores das concentrações mínimas inibitórias são relativos a terapêutica com dose elevada (2g x 3).

2 Os CIM não específicos por espécie têm sido determinados principalmente com base nos dados de FC/FD e são independentes das distribuições CIM de espécies específicas. São para uso em espécies não mencionadas nesta tabela ou nas respetivas notas de rodapé.

Suscetibilidade microbiológica

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para as espécies selecionadas, pelo que é desejável obter informação local acerca da resistência, sobretudo quando se estão a tratar infeções graves. Se necessário, deve ser consultado um especialista, quando a prevalência local de resistências é tal que a utilidade da ceftazidima é questionável em pelo menos alguns tipos de infeção.

Espécies normalmente suscetíveis
Aeróbios Gram-positivos: <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
Aeróbios Gram-negativos: <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> ** <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> ** <i>Proteus spp.</i> (outros)

Serratia liquefaciens Providencia spp.
Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema
Aeróbios Gram-negativo: Acinetobacter baumannii£+ Burkholderia cepacia Citrobacter freundii Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Klebsiella pneumoniae Klebsiella spp. (outros) Pseudomonas aeruginosa Serratia spp. Morganella morganii
Aeróbios Gram-positivos: Staphylococcus aureus £ Streptococcus pneumoniae ££
Anaeróbios Gram-positivos: Clostridium perfringens Peptococcus spp. Peptostreptococcus spp.
Anaeróbios Gram-negativos: Fusobacterium spp.
Organismos inerentemente resistentes
Aeróbios Gram-positivos: Enterococci incluindo Enterococcus faecalis e Enterococcus faecium Listeria spp.
Anaeróbios Gram-positivos: Clostridium difficile
Outros: Chlamydia spp. Mycoplasma spp. Legionella spp.
£S aureus que são meticilino-suscetíveis são considerados como tendo uma baixa suscetibilidade inerente à ceftazidima. Todos os S. aureus meticilino-resistentes são resistentes à ceftazidima. ££S pneumoniae que demonstrem suscetibilidade intermédia ou que são resistentes à penicilina, espera-se que demonstrem pelo menos suscetibilidade reduzida à ceftazidima. + Foram observadas altas taxas de resistência em uma ou mais áreas/países/regiões da UE.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração intramuscular de 500 mg e 1 g de ceftazidima, atingem-se rapidamente os níveis séricos máximos de 18 e 37 mg/l respetivamente. Cinco minutos após uma injeção de bólus intravenoso de 500 mg, 1 g ou 2 g, os níveis séricos são respetivamente 46, 87 e 170 mg/l. A cinética da ceftazidima é linear dentro do intervalo de dose única de 0.5 a 2 g, após a administração intravenosa ou intramuscular.

Distribuição

A ligação da ceftazidima às proteínas séricas é baixa, cerca de 10%. Concentrações de ceftazidima muito acima das CIM's para os agentes patogénicos comuns, podem ser atingidas no tecido ósseo, coração, bÍlis, expetoração e fluído sinovial, pleural e peritoneal e do humor aquoso. A ceftazidima atravessa a placenta rapidamente e é excretada no leite materno. A ceftazidima penetra a barreira hemato-encefálica em baixa expressão, resultando em níveis baixos de ceftazidima no L.C.R. na ausência de inflamação. No entanto, quando as meninges estão inflamadas, podem ser atingidos níveis terapêuticos de 4 a 20 mg/l, ou mais elevados.

Metabolização

A ceftazidima não é metabolizada.

Eliminação

Após administrada por via parentérica, os níveis séricos de ceftazidima diminuem com um tempo de semivida de cerca de 2 horas. A ceftazidima é excretada pela urina, na forma inalterada, por filtração glomerular. Cerca de 80 a 90% da dose é recuperada na urina em 24 horas. Menos de 1% é excretado através da bÍlis.

Populações especiais de doentes

Compromisso renal

A eliminação da ceftazidima está reduzida em doentes com a função renal comprometida e a dose deve ser reduzida (ver secção 4.2).

Afecção hepática

A presença de disfunção hepática ligeira a moderada não teve efeito na farmacocinética da ceftazidima em indivíduos aos quais foram administrados 2g por via intravenosa a cada 8h durante 5 dias desde que a função renal não tenha sido afetada (ver secção 4.2).

Idosos

A depuração reduzida de ceftazidima observada em doentes idosos foi principalmente atribuível à redução da função renal relacionada com a idade. A média de semivida de eliminação variou de 3,5 a 4 horas, após a administração única ou repetida durante 7 dias, duas vezes por dia, de injeções de bólus de 2 g IV a doentes com 80 anos de idade ou mais.

População pediátrica

A semivida da ceftazidima é prolongada por 4,5 a 7 horas em recém-nascido de pré-termo e recém-nascidos de termo após doses de 25 a 30 mg/kg. No entanto, a partir dos 2 meses de idade a semivida é semelhante à dos adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos baseados em estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva, não revelam riscos especiais para o ser humano. Não foram realizados estudos de potencial carcinogénico com ceftazidima.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ceftazidima Labesfal contém como excipiente carbonato de sódio.
Água para preparações injetáveis (solvente).

6.2 Incompatibilidades

A ceftazidima não deve ser misturada com soluções com um pH superior a 7,5, por exemplo, solução injetável de bicarbonato de sódio. A ceftazidima e os aminoglicosídeos não devem ser misturados na solução injetável devido ao risco de precipitação.

As cânulas e os catéteres para utilização intravenosa devem ser lavados com uma solução de soro fisiológico entre as administrações de ceftazidima e vancomicina para evitar precipitação.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após reconstituição: do ponto de vista físico-químico foi demonstrada a estabilidade da solução até 6h a 25 °C e 12h a 5 °C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado de imediato.

6.4 Precauções especiais de conservação

Solução injetável fechada:

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro incolor, de tipo II com rolha de borracha cobertas por cápsulas de alumínio e tampa de plástico «flip –off».

Dimensões de embalagem:

Ceftazidima Labesfal, 500mg/1,5 ml, pó e solvente para solução injetável contém:
1 frasco para injetáveis e 1 ampola de solvente

Ceftazidima Labesfal, 1000 mg/3 ml, pó e solvente para solução injetável contém
1 frasco para injetáveis e 1 ampola de solvente
50 frascos para injetáveis e 50 ampolas de solvente

Ceftazidima Labesfal 2000 mg pó para solução para perfusão contém:
1 frasco para injetáveis

10 frascos para injetáveis

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Quando o produto se dissolve liberta-se o dióxido de carbono e desenvolve-se uma pressão positiva. As pequenas bolhas de dióxido de carbono na solução podem ser ignoradas.

Instruções para reconstituição:

Apresentação	Volume de solvente a usar (ml)	Concentração aproximada (mg/ml)
500 mg intramuscular	1,5	260
intravenosa	5,0	90
1 g intramuscular	3,0	260
bólus intravenoso	10,0	90
perfusão	50,0*	20
intravenosa		
2 g bólus intravenoso	10,0	170
perfusão	50,0*	40
intravenosa		

* a adição deve ser feita em duas fases (ver abaixo)

A ceftazidima é compatível com a maioria das soluções para administração intravenosa.

Contudo a Solução Injetável de Bicarbonato de Sódio não é recomendada como solvente (ver 6.2 Incompatibilidades).

Fluidos intravenosos compatíveis:

As concentrações de ceftazidima entre 40mg/ml e 333.3mg/ml, a Ceftazidima Labesfal pode ser misturada em soluções comumente utilizadas:

- Solução de cloreto de sódio a 0.9 %
- Solução de Lactato de Ringer
- Solução de glucose a 10 %

A ceftazidima pode ser reconstituída para administração I.M. em solução injetável de cloridrato de lidocaína a 1%.

Preparação das soluções para injeção intramuscular ou bólus intravenoso

1. Introduzir a agulha da seringa através da rolha e injetar no frasco para injetável o volume de solvente recomendado.
2. Remover a agulha e agitar o frasco para injetável para obter uma solução límpida.
3. Inverter o frasco para injetável. Com o êmbolo da seringa totalmente descido, introduzir a agulha na solução. Retirar todo o líquido mantendo sempre a agulha mergulhada na solução. As pequenas bolhas de dióxido de carbono não têm efeitos prejudiciais.

Preparação das soluções para perfusão intravenosa

Utilizando um total de 50 ml de solvente adequado, adicionado em dois passos, prepare a solução como descrito em baixo:

Frasco para injetáveis de 1 g e 2 g para perfusão intravenosa:

1. Injetar 10 ml de solvente e agitar para dissolver. Os frascos para injetáveis podem conter um vácuo para assistir a injeção do solvente.
2. Liberta-se dióxido de carbono à medida que o antibiótico se dissolve, gerando pressão dentro do frasco para injetáveis. A solução irá ficar límpida em 1 a 2 minutos.
3. Inserir uma agulha de escape para libertar a pressão antes de se adicionar solvente adicional ao frasco para injetáveis. Adicionar solvente e depois retirar a agulha de escape.
4. Transferir a solução reconstituída para o sistema de administração final, perfazendo um volume total de pelo menos 50 ml e, administrar por perfusão intravenosa durante 15-30 minutos.

A perfusão intravenosa intermitente com um dispositivo de administração de tipo Y pode ser feita com soluções compatíveis. No entanto, durante a perfusão de uma solução contendo ceftazidima, é desejável descontinuar a outra solução.

NOTA: Para conservar a esterilidade do produto é importante que a agulha para libertação do gás não seja inserida antes do produto estar dissolvido.

Apenas uma única utilização.

A solução não utilizada deve ser rejeitada de acordo com os requisitos locais.

Apenas se devem utilizar soluções límpidas praticamente livres de partículas.

Livre de endotoxinas bacterianas.

A cor das soluções de ceftazidima varia de ligeiramente amarelo a âmbar dependendo da concentração, solvente e condições de conservação utilizadas.

Dentro das condições recomendadas a potência do medicamento não é afetada adversamente por estas variações de cor.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A.

Zona Industrial do Lagedo

3465-157 Santiago de Besteiros

Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

500 mg/1,5 ml:

Número de registo: 2253896 – pó e solvente para solução injetável, 500 mg/1,5 ml, 1 frasco para injetáveis de vidro incolor tipo II e 1 ampola de solvente.

1000 mg/3 ml:

Número de registo: 2253995 – pó e solvente para solução injetável, 1000mg/3 ml, 1 frasco para injetáveis de vidro incolor tipo II e 1 ampola de solvente.

APROVADO EM 03-12-2021 INFARMED

Número de registo: 5165261 – pó e solvente para solução injetável, 1000mg/3 ml, 50 frascos para injetáveis de vidro incolor tipo II e 50 ampolas de solvente.

2000 mg:

Número de registo: 2254092 – pó para solução para perfusão, 2000 mg, 1 frasco para injetáveis de vidro incolor tipo II

Número de registo: 5042734 – pó para solução para perfusão, 2000 mg, 10 frascos para injetáveis de vidro incolor tipo II

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29 de novembro de 1994

Data da última renovação: 27 janeiro 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO